

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**Impacto en la respuesta clínica temprana de la prolongación de  
tratamiento en pacientes con Cáncer de cérvix localmente  
avanzado, experiencia en los últimos 5 años en un centro de  
referencia Oncológica del Norte de México**

**Por**

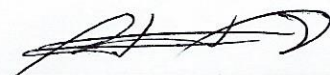
**DR. MANUEL ALEJANDRO MARMOLEJO CASTAÑEDA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGIA**

**08 de diciembre de 2021**

**Impacto en la respuesta clínica temprana de la prolongación de  
tratamiento en pacientes con Cáncer de cérvix localmente  
avanzado, experiencia en los últimos 5 años en un centro de  
referencia Oncológica del Norte de México**

**Aprobación de la tesis:**



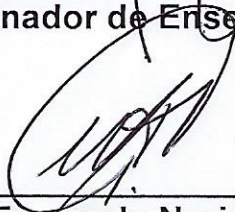
---

**Dr. med Oscar Vidal Gutiérrez**  
Director de la tesis



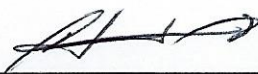
---

**Dra. Daneli Ruiz Sánchez**  
Coordinador de Enseñanza



---

**Dra. María Fernanda Noriega Iriondo**  
Coordinador de Investigación



---

**Dr. med Oscar Vidal Gutiérrez**  
Jefe del Servicio de Oncología



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios porque me da día a día la oportunidad de despertar con el ímpetu de ayuda y desarrollo de mi profesión a favor de todos los pacientes que necesiten de mi servicio y mis conocimientos.

A mi esposa Dahiana e hijos Manuela y Jerónimo, quienes siempre han estado presentes a pesar de la distancia y me llenan de ánimo, sonrisas que impulsan mi trabajo diario para enfrentar las duras jornadas, las adversidades cotidianas y el sentimiento de su ausencia, que a lo largo de este tiempo se han presentado en mi proceso formativo.

A mis padres, Dagoberto y Melba quienes con su bendición, apoyo y compañía han estado presentes incondicionalmente durante tantos años de mi formación académica. Ellos quienes además sembraron desde mis inicios grandes valores como la humildad, superación y sacrificio, que hasta el día de hoy me permiten brillar y dejar huella por donde yo pase.

A mis maestros, quienes en el proceso han compartido su conocimiento y experiencia para fortalecer mis conceptos y formarme un criterio profesional, gracias por su entusiasmo.

Existen muchas personas a quienes puedo llamar enfermeros, colegas y amigos, que me han visto crecer y me han acompañado en este caminar. Abundantes bendiciones para ustedes.

## Tabla de Contenido

CAPITULO I.....	1
CAPITULO II .....	3
INTRODUCCION.....	3
<b>Marco teórico</b> .....	4
2.1. Cáncer de cérvix.....	4
2.1.1. Nivel mundial .....	4
2.1.2. América Latina .....	5
2.1.3. México.....	5
2.2. Histopatología y diagnóstico .....	6
2.2.1 Etiología.....	6
2.2.2. Histología .....	6
2.2.3. Síntomas y diagnóstico .....	6
2.2.4. Diagnóstico y pronóstico .....	6
2.3. Tratamiento.....	7
2.3.1. Cirugía .....	8
2.3. 2 Radioterapia.....	8
2.3.3. Braquiterapia.....	9
2.3.4. Terapias moleculares dirigida.....	10
CAPITULO III.....	11
HIPÓTESIS .....	11
CAPITULO IV .....	12
OBJETIVOS.....	12
<b>Objetivo Primario</b> .....	12
<b>Objetivo Secundario</b> .....	12
CAPITULO V .....	13
MATERIAL Y METODOS.....	13
5.1. Población de Estudio .....	13
5.2. Criterios de Inclusión.....	13
5.3. Criterios de Exclusión .....	13
5.4. Criterios de eliminación.....	13
5.5. Tamaño de Muestra.....	13
5.6. Muestreo.....	14
5.7. Descripción Procedural.....	14

5.7.1. Procedimiento.....	14
5.8. Consideraciones éticas y consentimiento informado .....	14
5.9. Plan de Análisis Estadístico .....	15
CAPITULO VI .....	16
RESULTADOS.....	16
CAPITULO VII.....	22
DISCUSIÓN.....	22
CAPITULO VIII .....	25
CONCLUSION .....	25
CAPITULO IX.....	26
BIBLIOGRAFIA .....	26

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Datos Estadísticos Descriptivos .....	16
2. Etapa Clínica .....	17
3. Datos histológicos .....	17
4. Grado diferenciación .....	17
5. Descripción de EQD2.....	17
6. Días de tratamiento .....	18
7. Frecuencias por Etapa Clínica y días de tratamiento .....	19
8. Control de la enfermedad con presencia de Ganglios Linfáticos ..	20

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Falla al tratamiento – Días de tratamiento .....	18
2. Kaplan-Meier: Falla al tratamiento – Días de tratamiento – Etapa Clínica .....	20
3. Kaplan-Meier: Falla al tratamiento – Días de tratamiento – Estatus de GL .....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

### LISTA DE ABREVIATURAS

BT: Braquiterapia

CACU: Cáncer cervicouterino

CCE: Carcinoma de células escamosas

cGy: centiGrey

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

GL Ganglios Linfáticos

GOG: Gynecology Oncology Group

HB: Hemoglobina

PET: Tomografía de emisión de positrón

QT: Quimioterapia

QTRT: Quimioterapia concurrente con Radioterapia

RMN: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

SG: Sobrevida Global

SLE: sobrevida libre de enfermedad

TAC: Tomografía axial computarizada

Tx: Tratamiento

VPH: Virus de papiloma Human



# CAPITULO I

## RESUMEN

El cáncer cérvico-uterino representa el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial, con un estimado de 570,000 casos nuevos en el 2018, representando el 6.6% de todos los cánceres femeninos, siendo este de 311,365 muertes en el 2018, representando el 7.5% de las muertes por cáncer en la mujer a nivel global. Aproximadamente el 85-90% de los casos nuevos y muertes por cáncer cervicouterino se presentan en países en vía de desarrollo.

El tratamiento estándar en etapas localmente avanzadas (FIGO IB2-IVA) es a base de radioterapia concurrente con quimioterapia, debido a múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que demuestran la superioridad del tratamiento con radioterapia concurrente con quimioterapia en comparación con radioterapia sola, en términos de sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida cáncer específica.

### Objetivo

Describir los resultados clínicos en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzados en relación al tiempo de tratamiento concomitante de quimio-radioterapia en su primer año de seguimiento tratados en el hospital "Dr. José Eleuterio González" entre 2014-2019.

### Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional en el cual los sujetos de estudio serán todas las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia en el centro universitario contra el cáncer, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre los años 2014 – 2019, con mínimo un año de seguimiento en la consulta.

### Resultados

Las fallas que encontramos al tratamiento se definieron de la siguiente manera, falla local a toda enfermedad localizada en el cérvix la cual se presentó en la 17,6% de toda la población, falla regional a toda enfermedad residual localizada en la región pélvica incluyendo parametrios, ganglio linfáticos pélvicos por debajo de la bifurcación de las arteria ilíacas comunes y hasta ganglios en la región para aortica la cual se presenta en el 15.2% de la población estudiada; la fallas a distancia se refiere toda enfermedad que se encuentre fuera de las regiones descritas la cual se reportó con 14.2. Donde se muestra como la presencia de una enfermedad localmente avanzada (FIGO B2-IVa) en especial las etapas de II-IV albergan la mayor de fallas al tratamiento

además cuando relacionamos el tiempo de tratamiento todas las pacientes que completan el tratamiento > 56 días presentan mayor presencia fallas al tratamiento; sin dejar de lado que estas mismas etapas son las que con mayor prevalencia se diagnostican en nuestra institución.

### Conclusión

En nuestro centro entre 2014 al 2019 un total 295 pacientes el promedio de días de tratamiento para cáncer de cérvix localmente avanzado fue 79,68 días en promedio. Nuestra población 41% supera el tiempo recomendado por más de 3 semanas donde 38 % de esta población presentó falla al tratamiento.

# CAPITULO II

## INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino representa el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial, con un estimado de 570,000 casos nuevos en el 2018, representando el 6.6% de todos los cánceres femeninos, siendo este de 311,365 muertes en el 2018, representando el 7.5% de las muertes por cáncer en la mujer a nivel global. Aproximadamente el 85-90% de los casos nuevos y muertes por cáncer cervicouterino se presentan en países en vía de desarrollo <sup>(1, 2)</sup>. En México, representa el segundo cáncer más frecuente en la mujer con una ocurrencia estimada de 13,960 casos nuevos en el 2013 y una incidencia de 23.3 casos por cada 100,000 mujeres. Así mismo representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, encontrándose dentro de las 5 principales causas de muerte en mujeres de 25 años y más. En el año 2013 se registraron 3,771 defunciones en mujeres con una tasa de 11.3 defunciones por cada 100,000 mujeres. Dentro de las neoplasias con mayor número de defunciones en mujeres, el cáncer de mama y el cáncer cervicouterino ocasionaron en aproximadamente el 25% de todas las defunciones por cáncer en mujeres <sup>(2, 3)</sup>.

El cáncer cervicouterino junto con el cáncer de mama representa las causas más frecuentes de consulta de primera vez en el área de Radio-Oncología y con respecto al cáncer cervicouterino, las etapas clínicas localmente avanzadas (por la Federación Internacional de Gineco-obstetricia "FIGO" IB2-IVA) son las más frecuentes referidas a nuestro servicio debido a imposibilidad de ofrecer un tratamiento quirúrgico inicial.

El tratamiento estándar en etapas localmente avanzadas (FIGO IB2-IVA) es a base de radioterapia concurrente con quimioterapia, debido a múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que demuestran la superioridad del tratamiento con radioterapia concurrente con quimioterapia en comparación con radioterapia sola, en términos de sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida cáncer específica <sup>(3, 4)</sup>.

A pesar de los buenos resultados oncológicos con dicho tratamiento, existe un porcentaje variable de pacientes en el que el tratamiento no logra una respuesta clínica y/o radiológica completa, y diversos estudios publicados han identificado distintos factores pronósticos asociados a una respuesta incompleta al tratamiento, entre los que se citan la etapa clínica, el tamaño tumoral, el nivel de hemoglobina, número de ciclos de quimioterapia recibidos, duración total del tratamiento con radioterapia concurrente con quimioterapia y la presencia de enfermedad ganglionar <sup>(5, 6)</sup>. Así mismo, la persistencia de enfermedad residual tras el tratamiento con radioterapia concurrente con quimioterapia es un fuerte factor de mal pronóstico para sobrevida global <sup>(7)</sup>.

Debido a lo anteriormente comentado, es importante actualizar la información epidemiológica y clínica del cáncer de cérvix en la ciudad de Monterrey, en las pacientes que asisten al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. La evidencia generada de esta investigación servirá para identificar los factores que llevan superar el tiempo estimado de tratamiento y así poder optimizar y plantear nuevas estrategias de tratamiento mediante la identificación de los factores asociados con un mayor riesgo de respuesta incompleta al tratamiento.

## Marco teórico

### 2.1. Cáncer de cérvix

#### 2.1.1. Nivel mundial

El cáncer de cuello uterino es la cuarta causa más común de muerte por cáncer entre las mujeres en todo el mundo <sup>(2)</sup>. Cada año se diagnostican más de 500,000 casos nuevos (9% de todos los cánceres femeninos). A nivel mundial el cáncer de cuello uterino representa el 12% del total de muertes por cáncer entre mujeres en 2008. La mayoría de estos casos (85%) y muertes ocurrieron en países en desarrollo.

Con la introducción de los programas de detección en los países desarrollados, la detección de lesiones displásicas y el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino se hicieron más frecuentes y, por lo tanto, la incidencia del cáncer de cuello uterino disminuyó <sup>(8)</sup>. Como resultado en estos países, las muertes por cáncer cervical disminuyeron.

El panorama es diferente en los países de medianos y bajos ingresos donde el cáncer de cuello uterino permanece como un importante problema de salud. En estos países se observan tasas de incidencia de más de medio millón de personas al año <sup>(9)</sup>.

El hecho de que el cáncer cervical sea una enfermedad prevenible hace que sea importante hacer un esfuerzo para reducir las tasas de incidencia y mortalidad <sup>(10)</sup>. En muchos de los países desarrollados, las estrategias utilizadas han sido la detección temprana de las mujeres y más recientemente la vacuna contra el virus del VPH <sup>(11)</sup>. Desde la introducción del cribado a base de frotis de Papanicolau en los años cincuenta, la mortalidad ha disminuido en un 70% en los países desarrollados, sin embargo, en países de bajos y medianos ingresos se carecen de estadísticas confiables que permitan valorar el efecto real de las medidas de prevención.

La información disponible indica que hacia el año 2002, en países de bajos y medianos ingresos, el cáncer cervical era el segundo cáncer más común entre las mujeres con un estimado de 409,000 casos incidentes y 234,000 muertes <sup>(12)</sup>. En estos países el cáncer de cérvix representa el 15% de todos los cánceres entre las mujeres, que tienen un riesgo acumulativo de 1.5% de desarrollar la enfermedad antes de los 65 años <sup>(11, 12)</sup>.

Las tasas más altas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad se observan en África Oriental y Meridional, el Caribe, América Central (incluido México), América del Sur, Asia central y sudoriental, con tasas de incidencia estandarizadas por edad que oscilan entre 18,7 y 42,7 por cada 100.000 mujeres y tasas de mortalidad estandarizadas por edad que van desde 10.3-34.6 por 100,000 mujeres <sup>(13)</sup>. Las tasas de supervivencia en el mundo en desarrollo son relativamente bajas, con una supervivencia ajustada por edad estimada del 41%, que oscila entre el 21% en África subsahariana y el 55% en América del Sur <sup>(13, 14)</sup>.

La incidencia del cáncer cervicouterino en la mayoría del mundo en desarrollo ha sido estable o ha aumentado en los últimos años. Las excepciones son aquellos países que

experimentan una transición demográfica marcada por una mayor industrialización y riqueza, especialmente China e India.

En los países en desarrollo de transición y de ingresos medios, la incidencia del cáncer de cuello uterino está disminuyendo, aunque sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. En general, la carga total está aumentando en todo el mundo en desarrollo, principalmente como resultado del crecimiento de la población.

### 2.1.2. América Latina

Se observan disparidades en la incidencia y mortalidad del cáncer cervical dentro del continente americano (Norte, Centro y Sudamérica), donde se estima que 336,500,000 mujeres de 15 años o más corren el riesgo de desarrollar cáncer cervical <sup>(13)</sup>. Es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres en las Américas, y el segundo más frecuente entre mujeres de 15 a 44 años <sup>(14)</sup>.

Se calcula que anualmente se diagnostican 86,532 casos incidentes, con 38,436 muertes por año <sup>(3)</sup>. La gran mayoría de estos casos y muertes ocurren en países de América Latina y el Caribe <sup>(3, 13)</sup>. Las tasas de incidencia bruta son más altas en el Caribe, seguidas de América del Sur y Centroamérica. Las tasas de incidencia estratificadas por edad, los riesgos acumulativos y las tasas de incidencia estandarizadas para el cáncer cervical son significativamente más altos en los países de América Latina y el Caribe en comparación con el resto de las Américas <sup>(3, 14)</sup>.

Los datos de mortalidad por cáncer de cuello uterino muestran patrones similares y se han mantenido bastante constantes en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe desde la década de 1960.

### 2.1.3. México

Las excepciones incluyen México, Chile y Costa Rica, donde la mortalidad por cáncer de cuello uterino ha aumentado constantemente, especialmente entre las mujeres mayores de 40 años <sup>(3, 15)</sup>. Existe una considerable variación dentro del país debido a las disparidades en la detección y el acceso al tratamiento <sup>(15)</sup>.

En México, se diagnostican aproximadamente 12,516 casos nuevos de cáncer cervical cada año con una tasa bruta de incidencia de 24.4 por 100,000 mujeres <sup>(16)</sup>. Es el cáncer más frecuente entre las mujeres mexicanas con una tasa de incidencia estratificada por edad de 29.5 por 100,000 mujeres <sup>(16)</sup>.

El riesgo general acumulado para desarrollar cáncer cervical es 2%. El cáncer de cuello uterino es también el cáncer letal más común entre las mujeres mexicanas (clasificado undécimo entre todas las causas de mortalidad femenina en 2005) y produce aproximadamente 5,777 muertes anuales con una tasa de mortalidad estratificada por edad de 14.1 y un riesgo acumulativo de 0.9 <sup>(16, 17)</sup>.

La mayoría de las muertes ocurren en la Ciudad de México, Veracruz y el Distrito Federal (excluyendo el área metropolitana de la Ciudad de México), mientras que las tasas de mortalidad más altas se observan en los estados de Quintana Roo, Chiapas y Veracruz <sup>(16-18)</sup>.

## 2.2. Histopatología y diagnóstico

### 2.2.1 Etiología

Los tipos de alto riesgo del VPH se han identificado como un agente causal para el desarrollo del cáncer cervical desde hace unas tres décadas. El virus infecta el epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical. La infección persistente hace que el epitelio desarrolla cambios precancerosos y la invasión de la membrana basal completa el proceso de desarrollo de cáncer cervical <sup>(19)</sup>.

El VPH puede detectarse en al menos el 99,7% de los escamosos y adenocarcinomas del cuello uterino <sup>(20)</sup>. Los virus del grupo de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18) contienen los mismos 10-15 virus de VPH genéticamente relacionados. A partir de datos recopilados de estudios epidemiológicos. Se cree que otros factores además de las infecciones por VPH están asociados con los virus de alto riesgo <sup>(21)</sup>. Entre estos factores se encuentran el uso prolongado de anticonceptivos orales <sup>(22)</sup>, fumar cigarrillos <sup>(23)</sup>, alta paridad <sup>(24)</sup> e infecciones con *Chlamydia trachomatis* <sup>(25)</sup>.

### 2.2.2. Histología

Los tumores epiteliales se dividen en dos tipos principales, es decir, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma <sup>(19)</sup>. Los tipos más raros son: cáncer adenoescamoso, cáncer adenoquístico, carcinoma basal adenoideo, tumores neuroendocrinos (entre ellos cáncer de células pequeñas) y cáncer indiferenciado. Otros tumores principalmente no epiteliales incluyen: tumores mesenquimales, tumores mixtos epiteliales-mesenquimales, melanoma, tumores de línea germinal, linfomas malignos, leucemias y diversas metástasis <sup>(19, 26)</sup>. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso, que representa aproximadamente el 70% de los cánceres, seguido del adenocarcinoma (25%). Los programas de detección detectan principalmente los tipos escamosos de cáncer lo que ha llevado a un aumento relativo aparente en el adenocarcinoma <sup>(26)</sup>.

### 2.2.3. Síntomas y diagnóstico

El sangrado postcoital o el sangrado intermenstrual pueden llevar a un examen clínico que podría revelar un tumor cervical. Algunos pacientes acuden a la consulta asintomáticos, mientras que otros presentan sangrado irregular abundante o síntomas tardíos, como insuficiencia post-renal <sup>(21)</sup>.

### 2.2.4. Diagnóstico y pronóstico

Cuando se sospecha cáncer cervical, es importante tomar biopsias para el diagnóstico patológico. Todos los casos nuevos se agrupan de acuerdo a la clasificación FIGO, la cual utiliza parámetros clínicos y no incluye el estado de los ganglios linfáticos <sup>(4)</sup>. La estadificación se realiza mediante examen clínico, cistoscopia y, si es necesario,

rectoscopia. Para una identificación y localización más precisa de los tumores cervicales, se puede usar una resonancia magnética y una ecografía vaginal <sup>(4)</sup>. La resonancia magnética debe hacerse preferiblemente antes de una conización, ya que ese procedimiento puede alterar las imágenes <sup>(4)</sup>.

La resonancia magnética puede mostrar los márgenes de la vejiga y el recto, y determinar hasta qué punto hay infiltración parametrial <sup>(27)</sup>. Las imágenes como la tomografía computarizada pueden ser útiles para evaluar el estado de los órganos parenquimatosos y el área paraaórtica. La tomografía de positrones tiene mayor sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis que la imagenología por resonancia magnética o la Tomografía Computadorizada <sup>(27, 28)</sup>. Sin embargo, las metástasis de menos de 4 mm no se pueden visualizar con una exploración de tomografía de exploración por positrones (PET) <sup>(29)</sup>. El pronóstico depende en gran medida del estadio al momento del diagnóstico y de la disponibilidad de métodos diagnósticos y de tratamiento modernos <sup>(29, 30)</sup>.

Alguno de los factores pronósticos de recaída y supervivencia más comunes han sido identificados en literatura previa <sup>(17, 20, 21, 30, 31)</sup>. Un factor pronóstico importante es la positividad de los ganglios linfáticos <sup>(31)</sup>, el análisis de 11.775 pacientes, reveló que 7.458 no tenían datos sobre los ganglios linfáticos, y su supervivencia a cinco años fue 59,8% <sup>(31)</sup>. Los pacientes con ganglios linfáticos negativos tuvieron una supervivencia a cinco años del 92.1% (n= 3364) <sup>(31)</sup>. Como contraste, los pacientes con ganglios linfáticos positivos tuvieron una supervivencia a cinco años del 64.1% (n = 953) <sup>(32)</sup>. Otros factores importantes que también determinan el pronóstico son: volumen tumoral, diseminación parametrial y profundidad de la invasión <sup>(32)</sup>.

## 2.3. Tratamiento

El tratamiento del cáncer cervical se basa en cirugía y radioterapia. Aunque tanto los adenocarcinomas como los cánceres escamosos son sensibles a la quimioterapia, se usa principalmente como tratamiento concomitante a la radioterapia. Los estudios en curso sobre tratamiento neoadyuvante y cirugía son prometedores en la enfermedad localmente avanzada y podrían ser una alternativa para la quimiorradiación primaria <sup>(5, 33)</sup>.

El cáncer de cuello uterino en estadio IB y IIA se puede curar mediante cirugía o con radioterapia definitiva <sup>(5, 6)</sup>. La estrategia terapéutica se rige por la operatividad del paciente individual y por la presencia de factores pronósticos negativos. La cirugía radical primaria es el tratamiento estándar para las primeras etapas de la enfermedad. La radioterapia adyuvante postoperatoria ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión y reducir significativamente el riesgo de recurrencias para pacientes con factores pronósticos desfavorables encontrados en la cirugía <sup>(5, 6, 33)</sup>, evidencia reciente han sugerido quimioterapia concomitante con radioterapia (quimiorradioterapia) en esta situación <sup>(34)</sup>.

La quimiorradioterapia representa el estándar de atención actual en pacientes diagnosticados con enfermedad localmente avanzada (tumores > 4 cm) en estadio IB e IIA <sup>(35)</sup>. La quimiorradioterapia es también el tratamiento estándar para pacientes con etapas más avanzadas de cáncer cervical (IIB-IVA) <sup>(35, 36)</sup>.

La radioterapia intracavitaria preoperatoria se ha informado como una opción terapéutica eficaz para el cáncer de cuello uterino en etapa temprana, pero sigue siendo controvertido <sup>(5, 6, 33, 36)</sup>. Por lo tanto, todavía no está claro si radioterapia intracavitaria preoperatoria puede mejorar los resultados del tratamiento en comparación con cirugía primaria.

### 2.3.1. Cirugía

El tratamiento depende de la etapa. En general la cirugía con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica se realiza en los estadios FIGO 1A2 a 1B1 y en ciertos casos 2A. La estadificación de FIGO es una determinación clínica y es tan fácil de realizar en países en desarrollo como en países desarrollados <sup>(4)</sup>. En los estadios más tempranos el cáncer puede tratarse con conización o traquelectomía, lo que ofrece la posibilidad de preservar la fertilidad <sup>(37, 38)</sup>. En el cáncer cervical temprano, la identificación de la diseminación tumoral a los ganglios linfáticos regionales es obligatoria para programar a los pacientes para un tratamiento adecuado y proporcionar información pronóstica <sup>(31, 38)</sup>, generalmente en esta situación se realiza una linfadenectomía pélvica completa.

La cirugía de cáncer cervicouterino es mínimamente invasiva, y durante los últimos cinco años la cirugía asistida por robot ha tomado auge <sup>(39)</sup>. Los datos han demostrado que las operaciones laparoscópicas asistidas por robot implican una menor duración de la cirugía y menos sangrado que la laparoscopia tradicional <sup>(39, 40)</sup>. Sin embargo, una linfadenectomía pélvica completa se asocia con morbilidad a corto y largo plazo, como linfedema, linfocele y deterioro del nervio pélvico <sup>(40)</sup>, incluso cuando el acceso quirúrgico es mínimamente invasivo.

El concepto de ganglio centinela ha demostrado ser seguro en las etapas tempranas del carcinoma de mama temprano <sup>(5)</sup>, evitando la disección axilar total. Por las mismas razones, la técnica de ganglio centinela ahora se usa comúnmente en la evaluación de ciertos melanomas malignos <sup>(5, 7)</sup>. Además, varios informes confirman que el concepto del ganglio centinela también es seguro para el mapeo linfático en el carcinoma de células escamosas de la vulva <sup>(7)</sup>.

En el cáncer de cuello uterino, la técnica del ganglio centinela se puede utilizar para tumores más pequeños con niveles aceptables de seguridad <sup>(5, 7)</sup>.

Se ha realizado una nueva clasificación de histerectomía radical. La clasificación es más flexible y también es adecuada para técnicas mínimamente invasivas, en contraste con la clasificación anterior según Piver <sup>(7, 41)</sup>. Cuando los márgenes patológicos son estrechos y / o los ganglios linfáticos se ven afectados, se administra quimiorradiación adyuvante <sup>(42, 43)</sup>. Los cánceres avanzados se tratan con quimiorradiación primaria <sup>(42, 43)</sup>.

### 2.3. 2 Radioterapia

La radioterapia se puede administrar con diferentes intenciones. La radioterapia es el tratamiento de elección en las etapas localmente avanzadas 1B2 a IVA <sup>(6, 43)</sup>. El tratamiento es una combinación de radioterapia de haz externo (EBRT), braquiterapia y cisplatino concomitante <sup>(6)</sup>. El estándar de radioterapia se ha desarrollado a través de la práctica común y algunos estudios <sup>(43)</sup>. Sin embargo, el uso de cisplatino concomitante



ha sido evaluado por varios estudios prospectivos aleatorizados, y reduce el riesgo de muerte en un 30% a 50% <sup>(44)</sup>. La radioterapia adyuvante posoperatoria se administra cuando posoperatoriamente se comprueba que el tumor mide más de 4 cm, tiene márgenes histológicos estrechos (<8 mm) o metástasis en los ganglios linfáticos <sup>(6, 43, 44)</sup>. La dosis de la radioterapia de haz externo (EBRT) es de al menos 45-50 Gy a la pelvis. Esto reduce el riesgo de recurrencia <sup>(6, 43, 44)</sup>, y la adición de cisplatino semanal disminuye aún más el riesgo de recurrencia <sup>(6, 43-45)</sup>.

### 2.3.3. Braquiterapia

El primer tratamiento de braquiterapia (BT) se ha venido realizando desde el año 1910 en algunos países europeos, específicamente en países nórdicos <sup>(46, 47)</sup>. Durante las siguientes décadas se desarrollaron diferentes programas de tratamiento para la radioterapia intracavitaria del cáncer cervical, como el de París, Manchester y Sistemas de Estocolmo que diferían en el diseño del aplicador, en la geometría de la técnica de inserción y empaque así como en el tiempo de tratamiento <sup>(47, 48)</sup>. Después del descubrimiento de la radiactividad artificial por Marie Curie y Frederick Joliot en 1934, se desarrollaron nuevas fuentes altamente radiactivas como el iridio (192Ir) y el cesio (137Cs).

El tratamiento con fuentes de alambre condujo al desarrollo de aplicadores de postcarga flexibles que permitieron modificar la forma de las superficies de isodosis mejorando así la calidad del tratamiento <sup>(47, 48)</sup>. La técnica de postcarga remota fue descrita por primera vez por Walstam <sup>(47, 48)</sup>. Con esta técnica, las fuentes radiactivas se operan desde un panel de control alejado del paciente, eliminando así la exposición de la radiactividad al personal.

Durante la "era del radio", la dosis se mide en miligramos-horas de radio (mghr), que se definió como el producto del contenido total de radio en el aplicador y el tiempo de tratamiento. El sistema Manchester introdujo un nuevo sistema dosimétrico para el cáncer cervical <sup>(47, 48)</sup>.

Cuando se usa braquiterapia, es de gran importancia cubrir el volumen tumoral completo para lograr el control local del tumor. La introducción de la resonancia magnética (MRI) ha permitido evaluar más adecuadamente el tamaño y la configuración del tumor. El desarrollo de sistemas tridimensionales (3D) de planificación del tratamiento basado en la resonancia magnética ha permitido una adaptación individual de la distribución de dosis al volumen tumoral para el cáncer cervical <sup>(35)</sup>. La planificación del tratamiento 3D ha demostrado aumentar el control local del tumor en paralelo a la baja morbilidad relacionada con el tratamiento para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado <sup>(35)</sup>.

La braquiterapia puede administrarse con diferentes tasas de dosis que están determinadas por la radiactividad en la fuente utilizada:

Tasa de dosis baja (LDR): 0.4-2Gy / hr

Tasa de dosis media (MDR): 2-12Gy / hr

Tasa de dosis alta (HDR): > 12Gy / hr

La tasa de dosis pulsada (PDR) es una técnica que se ha desarrollado durante los últimos años, que administra la Tasa de dosis alta en una gran cantidad de fracciones

pequeñas con el objetivo de obtener un efecto radiobiológico similar a la Tasa de dosis baja. Los cambios en la tasa de dosis afectarán a varios tejidos de diferentes maneras.

Históricamente, el tratamiento de la Tasa de dosis baja ha sido considerado como la administración de dosis con la ventana terapéutica más óptima para el carcinoma cervical. Sin embargo, varios informes sobre resultados a largo plazo de la Tasa de dosis alta en cáncer de cuello uterino apuntan a resultados comparables como con Tasa de dosis baja con respecto a la supervivencia y complicaciones tardías.

#### 2.3.4. Terapias moleculares dirigida

Actualmente hay una serie de agentes biológicos para modular diferentes vías de señalización en los estudios de fase 2 <sup>(49)</sup>. Sin embargo, ninguno de ellos está en la práctica clínica, ya que no se han realizado estudios de fase 3 <sup>(49, 50)</sup>. Existen diferentes mecanismos diana: inhibir la angiogénesis, dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico, histona desacetilasas, ciclooxigenasa 2 (COX-2) o diana de rapamicina en mamíferos (m-TOR). Hay resultados prometedores para bevacizumab, lo que indica que atacar la podría ser una vía terapéutica promisorio <sup>(49-51)</sup>.

## CAPITULO III

### HIPÓTESIS

#### **Hipótesis Alternativa**

Las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tienen mejor respuesta clínica temprana si se cumple con el tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia en 8 semanas (56 días).

#### **Hipótesis Nula**

Las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado presentan una peor respuesta clínica si prolongan el tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia más allá 8 semanas (56 días).

## CAPITULO IV

### OBJETIVOS

#### **Objetivo Primario**

Describir los resultados clínicos en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzados en relación al tiempo de tratamiento concomitante de quimio-radioterapia en su primer año de seguimiento tratados en el hospital "Dr. José Eleuterio González" entre 2014-2019.

#### **Objetivo Secundario**

1. Identificar pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que hayan sido atendidas en Radioterapia en los últimos 5 años y que cuenten con tratamiento completo.
2. Determinar la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix tratados con radioterapia.
3. Identificar los diferentes factores que generan un retraso en el cumplimiento del tratamiento en tiempos óptimos.

# CAPITULO V

## MATERIAL Y METODOS

### 5.1. Población de Estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional en el cual los sujetos de estudio serán todas las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia en el centro universitario contra el cáncer, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre los años 2014 – 2019, con mínimo un año de seguimiento en la consulta.

### 5.2. Criterios de Inclusión

Mujeres mayores de 18 años edad con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado corroborado por patología, etapas clínicas FIGO IB2-IVA tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia y con un seguimiento mínimo de 1 año y tengan tomografía durante su vigilancia en el centro universitario contra el cáncer, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre los años 2014 - 2019.

### 5.3. Criterios de Exclusión

Mujeres menores de 18 años edad, pacientes que no cuenten con diagnóstico previo por biopsia de malignidad, pacientes con diagnóstico post histerectomía, pacientes que no completaron el tratamiento, pacientes quienes no tuvieron al menos un año de seguimiento posterior al tratamiento, pacientes tratadas fuera del periodo establecido (2014 – 2019).

### 5.4. Criterios de eliminación

Pacientes en los que no se cuente con la información completa necesaria en el expediente. como falta de estudios de imagen en el seguimiento, falta de documentación de los hallazgos clínicos al finalizar el tratamiento.

### 5.5. Tamaño de Muestra

Se realizó un cálculo estimado del número de mujeres a ser incluídas en el estudio por medio de la calculadora epidemiológica en línea OpenEpi ([https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)). Este tamaño mínimo de muestra garantizará que los análisis realizados tengan poder estadístico para encontrar diferencias en la respuesta clínica a los tratamientos (si en realidad las hubiera). Entonces el tamaño de muestra se ha calculado en base a los siguientes parámetros:

Parámetro	Valor
Población de mujeres en edad fértil en Monterrey	295.384*
Prevalencia de cáncer de cérvix en Monterrey %	50
Precisión de la estimación %	5

\*Este número se obtuvo de datos del informe "Información Económica y Estatal de Nuevo León", publicado por la Secretaría de Economía.

Con los parámetros anteriores se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 140 mujeres.

## 5.6. Muestreo

Debido a la ausencia de marco muestral no se realizará ningún tipo de muestreo, se incluirán todas las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

## 5.7. Descripción Procedural

### 5.7.1. Procedimiento

Se elaborará un formato de recolección de datos con las variables de interés en el estudio la cual será validada a través de una prueba piloto que permitirá examinar: el tiempo necesario para completar el llenado del formato, el contenido de la herramienta de recopilación de datos y la claridad de las preguntas. Arbitrariamente se ha seleccionado un número de diez mujeres para realizar esta prueba.

Una vez validado el formato, se realizará una base de datos de todas las pacientes con cáncer cervicouterino que fueron tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia en el centro universitario contra el cáncer, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre los años 2014 – 2019 y el investigador principal procederá a buscar información a través del expediente clínico y electrónico, haciendo énfasis en las variables clínicas (edad, histología, tamaño tumoral, etapa clínica FIGO, presencia de ganglios linfáticos por estudio de imagen, nivel inicial de hemoglobina) y características del tratamiento (duración del tratamiento, dosis total de radioterapia, número de ciclos de quimioterapia). Posteriormente se obtendrá información subsecuente al término del tratamiento con la finalidad de evaluar la respuesta clínica y paraclínica en relación a la etapa del diagnóstico inicial. A continuación se realizará limpieza de la base de datos previo al inicio del análisis estadístico.

## 5.8. Consideraciones éticas y consentimiento informado

Se mantendrá total confidencialidad de los datos de las mujeres y de las instituciones involucradas en su atención. La confidencialidad se garantizará siguiendo las buenas prácticas de ética de investigación en salud, manteniendo el secreto profesional y respetando legislaciones vigentes sobre el manejo de información con fines de investigación. Todos los datos y formas recogidas permanecerán en el despacho del investigador principal después de finalizarse la recolección de datos. El acceso a los registros del estudio se limitará a los investigadores que coordinen esta tesis.

Además, para asegurar la privacidad de las personas sujetas a investigación, la bases de datos creada será desvinculadas de sus respectivos datos personales, a través de

la asignación de códigos que sólo serán de dominio por los investigadores principales con el afán de corregir posibles errores de registro. La propuesta de investigación se presentará ante el Comité de Ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, una vez que se obtenga la aprobación en dicha institución se procederá con el estudio.

## 5.9. Plan de Análisis Estadístico

Inicialmente se calcularán estadísticas descriptivas para evaluar la presencia de inconsistencias en los datos recolectados, específicamente se buscarán dos tipos de inconsistencias: i) variables con datos en blanco superior a 20 % y ii) valores atípicos (para las variables cuantitativas) o no esperados (para las variables cualitativas). En caso de detectarse inconsistencias se revisarán el instrumento de recolección de datos para descartar omisiones en la digitación o errores en la digitación que pudieran explicar los valores atípicos o no esperados.

Una vez que las inconsistencias se hayan corregido, se iniciará el análisis descriptivo en la cual se calcularán frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Además, en esta etapa del análisis se calcularán Pearson Chi-cuadrado para variables categóricas y ANOVA para variables numéricas con el objetivo de evaluar diferencias en la distribución de predictores.

A continuación, se dicotomizará la variable dependiente (respuesta clínica) para utilizar análisis de sobrevivencia por medio de la técnica estadística de Kaplan-Meier y el cálculo de la prueba log-rank <sup>(52)</sup>.

## CAPITULO VI

### RESULTADOS

En el Hospital Universitario Jose Eleuterio Gonzalez en el periodo comprendido entre 2014 a 2019 se analizaron un total de 295 pacientes, con características que resaltan como una edad media de 46,16 años (20-89 años); como dato importante y con gran atención para nuestro estudio los promedios de días de tratamiento fueron 79,68 días (47-252 días); a toda la población tuvo media de seguimiento 1,9 años. datos que muestran en la tabla 1. En la descripción de la características tumorales donde encontramos la clasificación por estadio clínico de discriminan en la tabla 2 encontrando que un 19% se encontraban EC I; 43 % se encontraba en EC II; 33 % EC III y 5% en EC IV; histológicamente el 83% nuestra población los cánceres invasores del cuello uterino son tumores de células escamosas. Otras estirpes histológicas como son adenocarcinoma constituye menos del 13,2% de los cánceres del cuello uterino y los de tipo adenoescamosos se presentó en el 1,4% datos detallados en la tablas 3 y 4.

**Tabla 1 Datos Estadísticos Descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	295	20	89	46.16	12.37
Tamaño	278	0.8	12	5.191	1.75
Hb inicial	279	5.7	12.9	11.49	1.88
Seguimiento	294	0.1	6.6	1.9686	1.50
Dias RText	292	25	151	41.17	10.53
Dias entre RT y BT	291	0	210	30.9	20.56
Dias BT	289	0	45	7.9	4.17
Dias totaltes RT-BT	286	47	252	79.68	23.31

El tratamiento dado a los pacientes de nuestra población consistió en radioterapia externa en un acelerador lineal, La prescripción de dosis de EBRT fue de 50 Gy administrada diariamente en fracciones de 2.0 Gy. a la pelvis la cual se cumplió en 96.6% de los pacientes analizados; además recibieron simultáneamente cisplatino semanal, 5 ciclos en 69.3% de población además solo 14.2 % recibió 6 ciclos de quimioterapia concurrente. Tras dicho tratamiento, el 95.6% pacientes fueron tratadas con La braquiterapia LDR consistió en 2 fracciones de 20 Gy prescritas al Punto A. Las dosis de LDR se convirtieron en dosis equivalentes de EBRT de 18 Gy utilizando un  $\alpha/\beta$  de 10 Gy, es decir, cada fracción de braquiterapia de LDR es aproximadamente equivalente a 10 fracciones de EBRT de 1,8 Gy.



Tabla 2. Etapa clínica		
	Frecuencia	Porcentaje
IB1	11	3.7
IB2	41	13.9
IB3	4	1.4
IIA	12	4.1
IIA1	3	1
IIA2	38	12.9
IIB	75	25.4
IIC1	1	0.3
IIIA	9	3.1
IIIA2	1	0.3
IIIB	63	21.4
IIIC	2	0.7
IIIC1	15	5.1
IIIC2	3	1
IVA	16	5.4
IVB	1	0.3
Total	295	100

Tabla 3 Histología		
	Frecuencia	Porcentaje
ACA	39	13.2
ACA/SCC	4	1.4
SCC	247	83
Perdidos	7	2.3
Total	295	100

Tabla 4. Grado		
	Frecuencia	Porcentaje
1	23	9.1
2	155	61
3	76	29.9
Total	254	100
Perdidos	41	
Total	295	

Tabla 4 Status GL		
	Frecuencia	Porcentaje
NR	5	1.7
NEG	182	61.7
POS	108	36.6
Total	295	100

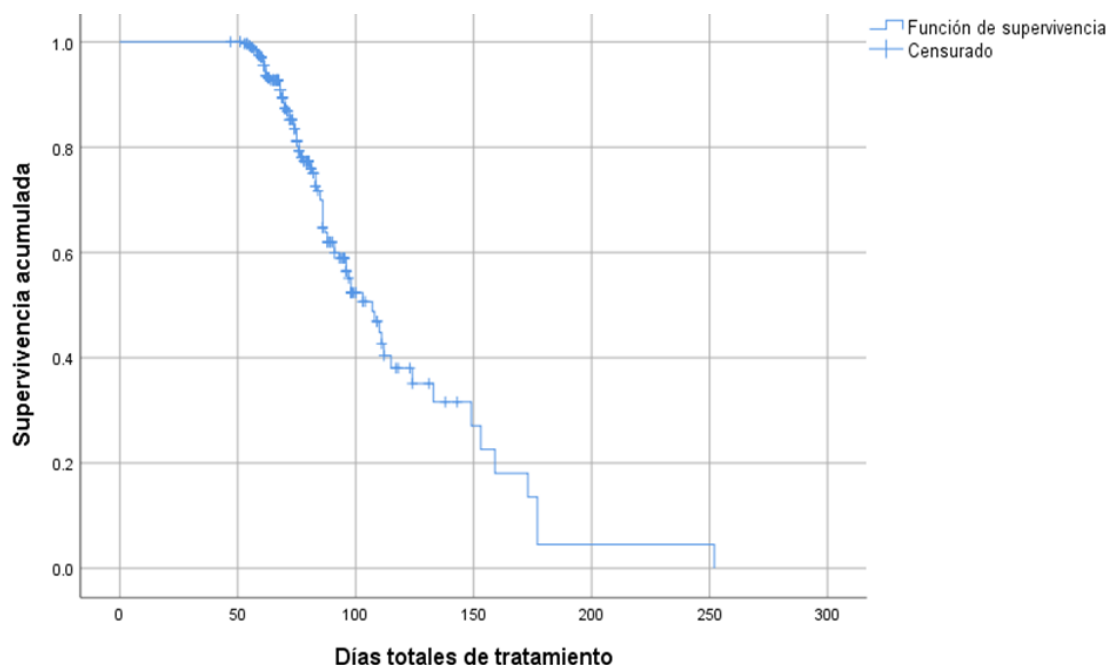
La dosis equivalente efectiva (EQD2) que administramos a nuestros pacientes fue promedio de 85.5Gy, encontrado que aquellos que no lograban un EQD2 tumoral > 80Gy presentaban una falla al tratamiento en 71.4% de los casos, las relaciones de EQD2 y fallas se describen en la tabla 5.

Tabla 5 Estadísticos descriptivos por EQD2		
n - EQD2	n (total: 293)	ER
<80 Gy	7	5 (71.42%)
>80 Gy	286	86 (30.06%)
ER: Enfermedad Residual		

El tema central de este estudio se centra en el tiempo que se administra el tratamiento completo y la repercusión en los resultados clínicos de los pacientes. Se determinó un promedio en días de tratamiento de 79,68 días, con un mínimo de 47 y un máximo de 252 días en toda la población, las pacientes que sobrepasan el tiempo recomendado en la literatura que es <56 días, se evidencio una falla al tratamiento en el 65.6% de estos pacientes, los rangos de tiempo y tratamiento se observan en la tabla 6 y grafica 1.

Tabla 6. Dias de Tratamiento		
Días de tratamiento	n (total: 287)	ER
<56	18	3 (16%)
56-78	158	44 (27.8%)
>78	111	42 (37.8%)
ER: Enfermedad Residual		

Los resultados obtenidos de los datos recolectados nos mostraron una relación final al momento del análisis para el EC I 13 paciente presentaron falla, EC II 36 pacientes, EC III 28 pacientes y EC IV 9 pacientes, siendo aquellos con en enfermedad localmente avanzada donde se presentaban las fallas.

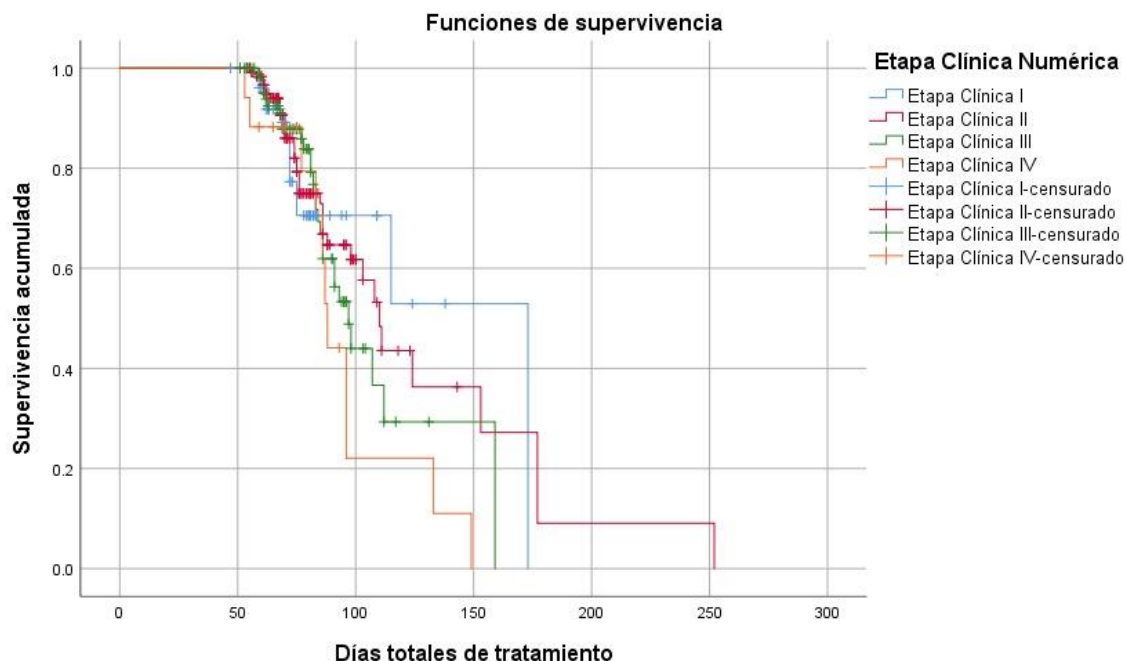


Grafica 1. falla al tratamiento - Días de tratamiento

Las fallas que encontramos al tratamiento se definieron de la siguiente manera, falla local a toda enfermedad localizada en el cérvix la cual se presentó en la 17,6% de toda la población, falla regional a toda enfermedad residual localizada en la región pélvica incluyendo parametrios, ganglio linfáticos pélvicos por debajo de la bifurcación

de las arteria iliacas comunes y hasta ganglios en la región para aortica la cual se presenta en el 15.2% de la población estudiada; la fallas a distancia se refiere toda enfermedad que se encuentre fuera de las regiones descritas la cual se reportó con 14.2%, la relación que se encontró con las falla clínica en relación con el tiempo y el estadio patológico se describen en la tabla 7. Donde se muestra como la presencia de una enfermedad localmente avanzada (FIGO B2-IVa) en especial las etapas de II-IV albergan la mayor de fallas al tratamiento además cuando relacionamos el tiempo de tratamiento todas las pacientes que completan el tratamiento > 56 días presentan mayor presencia fallas al tratamiento; sin dejar de lado que estas mismas etapas son las que con mayor prevalencia se diagnostican en nuestra institución. Gráfica 2.

Tabla 7 frecuencias por Etapa Clínica y Días de tratamiento							
Etapa Clínica	Dias RT-BT	Enfermedad Residual		Tabla 5		Falla a Distancia	
		Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Etapa Clínica I	<56 días	3	0	3	0	3	0
	>56 días	45	6	46	5	42	9
Etapa Clínica II	<56 días	8	1	9	0	9	0
	>56 días	101	18	99	20	106	13
Etapa Clínica III	<56 días	4	0	4	0	4	0
	>56 días	68	16	70	14	70	14
Etapa Clínica IV	<56 días	1	1	1	1	2	0
	>56 días	6	9	12	3	11	4

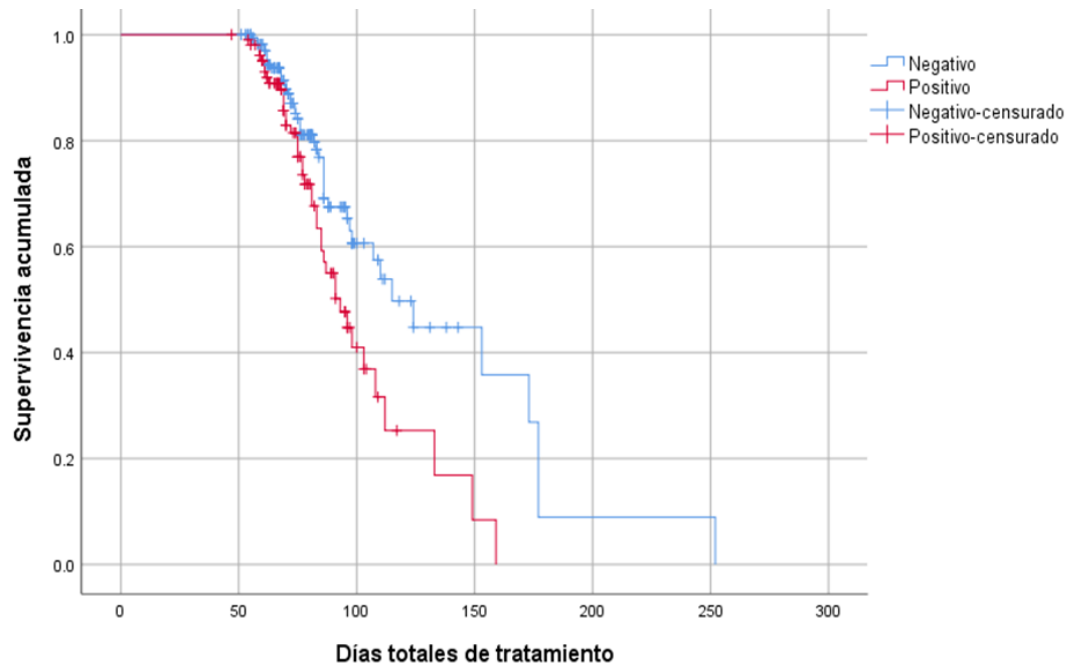


Grafica 2. Kaplan-Meier: Falla al tratamiento- Días de tratamiento - etapa Clínica

En un análisis de subgrupos y teniendo en cuenta las variables analizadas en la nuestra población se encontró que aquellas pacientes con presencia de ganglios linfáticos negativos y completaron con su tratamiento >56 días presentaron 26.6% de falla tratamiento y el 39 % en aquellos que presentaba ganglios linfáticos positivos al inicio de la enfermedad siendo esto estadísticamente significativo ( $p=0.04$ ) relación discriminada en la tabla 8 y grafica 3.

**Tabla 8 de Control de la enfermedad con presencia de Ganglios Linfáticos**

Estatus de Ganglios Linfáticos		Cese de la enfermedad	
		Con Control	Persistencia
Negativo	<56 días	12	1
	>56 días	121	44
Positivo	<56 días	3	2
	>56 días	61	39



Grafica 3. Kaplan-Meier: Falla al tratamiento - Días de tratamiento - Estatus de GL

## CAPITULO VII

### DISCUSIÓN

Sabemos que actualmente para el tratamiento estándar de Cáncer de Cervicouterino en estadios localmente avanzados Es la quimiorradioterapia concurrente en un intento de mejorar el control local y erradicar las metástasis a distancia, la radioterapia consiste tratar inicialmente toda la pelvis con un acelerador lineal de 10 MEV en un campo anterior- posterior y campos paralelos o variantes de caja donde el AP el diámetro era superior a 20 cm. La dosis estándar prescrita a toda la pelvis fue de 45-50Gy, que consistía en 25-28 fracciones 4–5 semanas. En dosis diarias de 1.8-2.0 Gy. Finalizando la radioterapia externa los pacientes son llevados a realizar una braquiterapia intracavitaria con alta o baja tasa de dosis en 3 sesiones como lo describe el artículo de Chen et al. <sup>(35, 36)</sup>.

En nuestro centro el tratamiento dado a los pacientes de nuestra población consistió en radioterapia externa en un acelerador lineal, La prescripción de dosis de EBRT fue de 50 Gy administrada diariamente en fracciones de 2.0 Gy. a la pelvis la cual se cumplió en 96.6% de los pacientes analizados; además recibieron simultáneamente cisplatino semanal, 5 ciclos en 69.3% de población además solo 14.2 % recibió 6 ciclos de quimioterapia concurrente. Tras dicho tratamiento, el 95.6% pacientes fueron tratadas con La braquiterapia LDR consistió en 2 fracciones de 20 Gy prescritas al Punto A. Las dosis de LDR se convirtieron en dosis equivalentes de EBRT de 18 Gy utilizando un  $\alpha/\beta$  de 10 Gy, es decir, cada fracción de braquiterapia de LDR es aproximadamente equivalente a 10 fracciones de EBRT de 1,8 Gy.

En ambos estándares de tratamiento se encuentra una asociación significativa en un incremento de falla al control del tratamiento con prolongación del tratamiento. Así como lo describe el Dr. Albuquerque <sup>(53)</sup> en su artículo donde el tratamiento con EBRT (con o sin quimioterapia concomitante) y braquiterapia debe completarse en menos de 7-8 semanas como mejor control local y se puede esperar mejor supervivencia, adicionalmente toma un punto importantes en cuanto la dosis efectiva tumoral EQD2 donde el volumen objetivo de la braquiterapia HDR ginecológica moderna y los límites normales de tolerancia a la OAR se basan en un largo antecedentes y experiencia con la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) <sup>(53)</sup>. Patrones de fraccionamiento de braquiterapia HDR se determinan comúnmente para administrar braquiterapia LDR equivalencia en términos de resultados de supervivencia basados en estudios retrospectivos y prospectivos. Para determinar la equivalencia de la braquiterapia, a menudo se supone que la dosis total absorbida de la braquiterapia LDR es equivalente a la dosis total absorbida de EBRT cuando se administra en fracciones 2 Gy. Los modelos radiobiológicos concuerdan con esta conveniente equivalencia cuando se supone una relación  $a/b$  de 3 Gy y 10 Gy para OAR y tumores, respectivamente, una reparación de 1,5-2 h, y tasas de dosis de braquiterapia LDR que van de 40 a 60 cGy / h. <sup>(53)</sup>.

Para comprobar nuestra hipótesis relacionándola a otros estudios nos enfocamos en la dosis total prescrita en el área tumoral por medio del EQD2 la cual en promedio esta

84.5 Gy lo que nos pone a nivel de los estudios reportados en cuanto a dosis equivalente efectiva y confirmando q loas falla encontradas al tratamiento no se relaciones con dosis inferiores ablativas la cual es recibida por más del 90% de nuestra población con la salvedad que solo contamos con braquiterapia intracavitaria de baja tasa.

En el estudio de Chen et al. <sup>(35, 36)</sup> La mediana del tiempo de tratamiento fue de 63 días. Para todas las etapas de la enfermedad, la respuesta patológica fue significativamente diferentes comparando tiempos de tratamiento de menos y mayor o igual a 63 días [93% y 83% ( $P = 0,02$ ), respectivamente]. Estas asociaciones también fueron significativas para el estadio Ib/Ila [100% y el 87% ( $P=0,02$ ), respectivamente], pero no para el estadio IIb [93% y el 87% ( $P=0,83$ ), respectivamente] o el estadio III [83% y el 72% ( $P=0,21$ ), respectivamente]. El análisis multivariado identificó tres factores pronósticos para la sobrevida a cáncer específica; el estadio ( $P<0,001$ ), la respuesta tumoral a la RT externa ( $P=0,001$ ) y el tiempo total de tratamiento ( $P=0,006$ ). Los factores pronósticos para la insuficiencia pélvica fueron estadio ( $P<0,001$ ), respuesta tumoral a la RT externa ( $P=0,001$ ) y tiempo total de tratamiento ( $P=0,03$ ). La prolongación del tiempo de tratamiento resultó en una disminución diaria en la tasa de control pélvico de 0.67% en general, y 0.43% para la etapa Ib-Ila, 0.57% para la etapa IIb y 0.73% para los pacientes en etapa III.

Para nuestro estudio los resultados un poco diferentes teniendo en cuenta las diferencia poblacionales la mediana de tiempo de tratamiento fue 79.68 días, el 41% supera el tiempo recomendado por más de 3 semanas donde 38 % de esta población presentó falla al tratamiento. En el análisis por estadios patológicos y que cumplieron su tratamiento en más de 56 días encontramos falla s al tratamiento 65.6 % (86 pacientes); en estadios clínicos más avanzados la presencia de falla al tratamiento también era significativa con respecto a los estadios más tempranos; siendo una relación directa para falla al tratamiento entre estadio clínico y el tiempo prolongado como factores pronósticos para respuesta tumoral e insuficiencia pélvica. Como hallazgo significativo en nuestro análisis de variables cabe resaltar a aquellos pacientes con presencia ganglios linfáticos negativos y >56 días presentan 26.6% de falla tratamiento y el 39 % en aquellos que presentaba ganglios linfáticos positivos al inicio de la enfermedad con significancia estadística.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio es una descripción retrospectiva, que nos hace un diagnóstico de la forma como estamos tratando a nuestras pacientes, y que pasar de las dosis equivalentes efectivas, los retrasos en los tiempos de tratamiento impactan en los desenlaces finales, pero nos abre la esperanza de la implementación de nuevas tecnologías para mejorar las respuestas y sobrevidas de nuestros pacientes.





## CAPITULO VIII

### CONCLUSION

En nuestro centro entre 2014 al 2019 un total 295 pacientes el promedio de días de tratamiento para cáncer de cérvix localmente avanzado fue 79,68 días en promedio. En base a la evidencia reportada el tratamiento ideal debería ser cumplido en 8 semanas (56 días); en nuestra población identificamos una población de 269 paciente que sobrepasan el tiempo recomendado encontrado una falla al mismo 38% de esta población. En nuestra población 41% supera el tiempo recomendado por más de 3 semanas donde 38 % de esta población presentó falla al tratamiento.

A pesar de un EQD2 de 86 Gy como dosis optima constante en toda nuestra población, nos mostré resultados confiables con respecto a las variables de interés en nuestro estudio.

Encontramos una relación directa para falla al tratamiento entre estadio clínico y el tiempo prolongado. Los pacientes con presencia GL negativos y >56 días presentan 26.6% de falla tratamiento y el 39 % en aquellos que presentaba GL positivos al inicio de la enfermedad con significancia estadística.

Se encontró que la demora más significativa esta entre el final de la radioterapia externa y el inicio de la braquiterapia con un promedio 31 días.

## CAPITULO IX

### BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
2. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *European journal of cancer*. 2013;49(15):3262-73.
3. Lewis MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean: Pan American Health Organization; 2004.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;105(2):103-4.
5. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):274-7.
6. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
7. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli II RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):281-6.
8. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789-99.
9. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:954-62.
10. L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine*. 2006;24:S71-S7.
11. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M-H, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26:K29-K41.
12. Louie K, De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Herrero R, Meijer C, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *British journal of cancer*. 2009;100(7):1191-7.
13. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26:L37-L48.
14. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud pública de México*. 2003;45:306-14.
15. Eluf-Neto J, Nascimento CMR, editors. Cervical cancer in Latin America. *Seminars in Oncology*; 2001: Elsevier.
16. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud pública de México*. 2003;45:315-25.
17. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, García-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud pública de México*. 2005;47:342-50.

18. Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes & Control*. 2003;14(6):505-12.
19. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic oncology*. 2007;107(2):S2-S5.
20. Sánchez Hernández JA, Pineda MIH, Tapia JAR, Pérez MR. Infección por VPH y cáncer cervicouterino. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2005;52(4):222-33.
21. León Cruz G, Diego B, de Jesús O. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2005;31(1):0-.
22. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
23. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes & Control*. 2003;14(9):805-14.
24. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
25. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(4):715-23.
26. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):287-91.
27. Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Wang D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *Journal of computer assisted tomography*. 2009;33(6):858-62.
28. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007;68(2):491-8.
29. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(1):183-91.
30. Ryu S-Y, Kim M-H, Choi S-C, Choi C-W, Lee K-H. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(3):347-52.
31. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen L-m, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(4):347. e1-. e6.
32. Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(6):1394-402.
33. Stevanović S, Draper LM, Langan MM, Campbell TE, Kwong ML, Wunderlich JR, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(14):1543.
34. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer—concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Mass Medical Soc*; 1999.
35. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(1):116-23.

36. Monk BJ, Tewari KS, Koh W-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(20):2952-65.
37. Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, Tamussino K, Haas J, Winter R. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):604-7.
38. Demeter A, Sziller I, Csapo Z, Szánthó A, Papp Z. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(3):207-10.
39. Persson J, Kannisto P, Bossmar T. Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy. *Gynecologic Oncology*. 2008;111(3):564-7.
40. Burnett A, Stone P, Duckworth L, Roman J. Robotic radical trachelectomy for preservation of fertility in early cervical cancer: case series and description of technique. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2009;16(5):569-72.
41. Holloway RW, Bravo RAM, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecologic oncology*. 2012;126(1):25-9.
42. Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, Parkin DE. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):213-20.
43. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;68(3):217-26.
44. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2001;358(9284):781-6.
45. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3).
46. Tattersall M, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(2):444-51.
47. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2000;48(1):201-11.
48. Kirisits C, Pötter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2005;62(3):901-11.
49. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2012;126(2):291-303.
50. Tsuda N, Watari H, Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2016;28(2):241.
51. Menderes G, Black J, Schwab CL, Santin AD. Immunotherapy and targeted therapy for cervical cancer: an update. *Expert review of anticancer therapy*. 2016;16(1):83-98.
52. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*: John Wiley & Sons; 2013.

53. Albuquerque K, Hrycushko B, Harkenrider M. Compendium of fractionation choices for gynecologic HDR brachytherapydAn American Brachytherapy Society Task Group Report. 2019.